

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

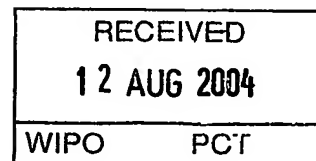
21.6.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年10月 1日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-342772  
[ST. 10/C]: [JP 2003-342772]



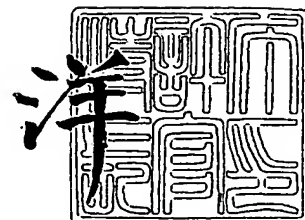
出 願 人  
Applicant(s): 宇部興産株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 TSP030905  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D239/88  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 西野 繁栄  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 弘津 健二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 島 秀好  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 鈴木 忍  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000000206  
    【氏名又は名称】 宇部興産株式会社  
    【代表者】 常見 和正  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 012254  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

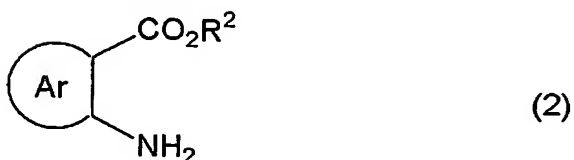
一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R^0$  及び  $R^1$  は、水素原子又は炭化水素基を示す。)  
 で示されるカルボン酸アンモニウムが存在下、一般式 (2)

【化 2】



(式中、Ar は、置換基を有していても良い芳香族炭化水素環又は複素環を示し、 $R^2$  は、水素原子又は炭化水素基を示す。)

で示されるアリールアミノカルボン酸誘導体と、一般式 (3)

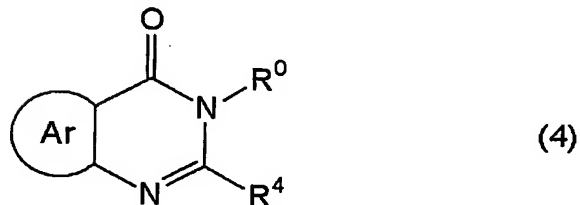
【化 3】



(式中、 $R^3$  は、炭化水素基を示し、 $R^4$  は、置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。)

で示される有機酸化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (4)

【化 4】



(式中、Ar、 $R^0$  及び  $R^4$  は、前記と同義である。なお、 $R^0$  と  $R^4$  が同時に水素原子であることはない。)

で示されるピリミジン-4-オン誘導体の製法。

【請求項 2】

$R^3$  が、メチル基又はエチル基である請求項 1 記載のピリミジン-4-オン誘導体の製法

。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピリミジン-4-オン誘導体の製法

【技術分野】

【0001】

本発明は、アリアルアミノカルボン酸誘導体からピリミジン-4-オン誘導体を製造する方法に関する。ピリミジン-4-オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

従来、ピリミジン-4-オン誘導体を製造する方法としては、一般的には、例えば、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、ピリミジン-4-オン誘導体を製造する方法が広く知られている（例えば、非特許文献1参照）。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを多量に使用しなければならないという問題があった。

【非特許文献1】Chem. Pharm. Bull., 46, 1926(1998)（第1927頁、実験項）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、アリアルアミノカルボン酸誘導体からピリミジン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なピリミジン-4-オン誘導体の製法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の課題は、一般式（1）

【0005】

【化1】

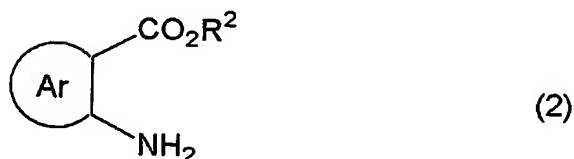


【0006】

（式中、 $R^0$  及び  $R^1$  は、水素原子又は炭化水素基を示す。）  
で示されるカルボン酸アンモニウムが存在下、一般式（2）

【0007】

【化2】



【0008】

（式中、Ar は、置換基を有していても良い芳香族炭化水素環又は複素環を示し、 $R^2$  は、水素原子又は炭化水素基を示す。）

で示されるアリアルアミノカルボン酸誘導体と、一般式（3）

【0009】

【化3】

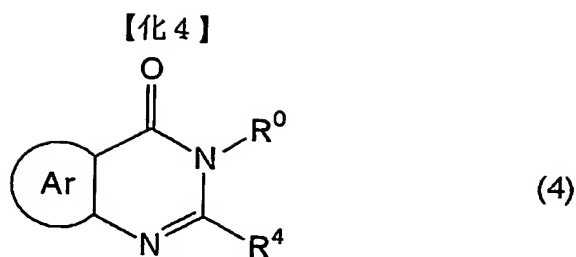


【0010】

（式中、 $R^3$  は、炭化水素基を示し、 $R^4$  は、置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。）

で示される有機酸化合物とを反応させることを特徴とする、一般式（4）

【0011】



## 【0012】

(式中、Ar、R<sup>0</sup> 及び R<sup>4</sup> は、前記と同義である。なお、R<sup>0</sup> と R<sup>4</sup> が同時に水素原子であることはない。)

で示されるピリミジン-4-オン誘導体の製法によって解決される。

## 【発明の効果】

## 【0013】

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、アリアルアミノ酸誘導体からピリミジン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なピリミジン-4-オン誘導体の製法を提供することが出来る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

本発明の反応において使用するカルボン酸アンモニウムは、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、R<sup>0</sup> 及び R<sup>1</sup> は、水素原子又は炭化水素基であるが、炭化水素基としては、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等のアリール基を示す。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【0015】

カルボン酸アンモニウムの使用量は、アリアルアミノカルボン酸誘導体1モルに対して、好ましくは1~100モル、更に好ましくは3~40モルである。

## 【0016】

本発明の反応において使用するアリアルアミノ酸誘導体は、前記の一般式(2)で示される。その一般式(2)において、Arは、置換基を有していても良い芳香族炭化水素環又は複素環であるが、芳香族炭化水素環としては、具体的に、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン等を示す。又、複素環としては、具体的に、例えば、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、インドール、イドオキサゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリダジン、ピリジン、キノリン等を示す。

## 【0017】

前記の芳香族炭化水素環又は複素環は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

## 【0018】

前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシル基；メトキ

シカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

#### 【0019】

前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシシル基、ヘキシルオキシシル基、ヘプチルオキシシル基、ベンジルオキシシル基、ピペリジルオキシシル基、ピラニルオキシシル基等のアルコキシシル基；フェノキシシル基、トルイルオキシシル基、ナフチルオキシシル基等のアリールオキシシル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

#### 【0020】

前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

#### 【0021】

前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシル基、チオエトキシル基、チオプロポキシル基等のチオアルコキシシル基；チオフェノキシシル基、チオトルイルオキシシル基、チオナフチルオキシシル基等のチオアリールオキシシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

#### 【0022】

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0023】

又、 $R^2$  は、水素原子又は炭化水素基であるが、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

#### 【0024】

本発明の反応において使用する有機酸化合物は、前記の一般式(3)で示される。その一般式(3)において、 $R^3$  は、炭化水素基であるが、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等のアリール基を示すが、好ましくはアルキル基、更に好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

#### 【0025】

又、 $R^4$  は、置換基を有していても良い反応に関与しない基であるが、反応に関与しない基であるが、具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基又はカルボキシシル基を示す。

#### 【0026】

前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【0027】

前記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

## 【0028】

前記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【0029】

前記アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【0030】

前記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

## 【0031】

前記アルコキシル基としては、例えば、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【0032】

前記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【0033】

なお、 $R^4$  の置換基としては、Ar で示した置換基と同義である。又、 $R^0$  と  $R^4$  が同時に水素原子であることはない。

## 【0034】

前記有機酸化合物の使用量は、アリールアミノカルボン酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0~15モル、更に好ましくは1.1~5.0モルである。

## 【0035】

本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンタノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

## 【0036】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アリールアミノカルボン酸誘導体1gに対して、好ましくは0~50g、更に好ましくは0~20g、特に好ましくは0~5gである。

## 【0037】

本発明の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、カルボン酸アンモニウム、アリールアミノカルボン酸誘導体、有機酸化合物及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40~200℃、更に好ましくは50~150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

## 【0038】

なお、最終生成物であるピリミジン-4-オン誘導体は、反応終了後、例えば、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

## 【0039】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例 1】

##### 【0040】

(6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積10mlのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム1.22g(15.8mmol)、5-ヨードアントラニル酸1.00g(3.8mmol)、オルト酢酸エチル2.54g(15.7mmol)及びメタノール5.0mlを加え、130℃で16時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に水30mlを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オン0.348gを得た(単離収率:32%)。

6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

##### 【0041】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)); 2.33(3H, s)、7.36(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.04(1H, dd,  $J=8.6, 2.1\text{Hz}$ )、8.35(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )、12.23(1H, brs)

CI-MS(m/e); 287(M+1)

#### 【実施例 2】

##### 【0042】

(3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mlのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム2.04g(26mmol)、3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチル1.00g(6.36mmol)、オルトギ酸メチル2.76g(26mmol)及びメタノール5.0mlを加え、60~70℃で6時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンが0.91g生成していた(反応収率:94%)。次いで、反応液を減圧下で濃縮した後、濃縮物に水40mlを加えて析出した固体を濾過し、茶色固体として3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン0.26gを得た(単離収率:27%)。

3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

##### 【0043】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)); 7.40(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ )、8.15(1H, s)、8.18(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ )、12.48(1H, brs)

CI-MS(m/e); 153(M+1)

#### 【実施例 3】

##### 【0044】

(2-メチル-3H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mlのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム1.63g(21.1mmol)、2-アミノニコチン酸0.70(5.07mmol)、オルト酢酸メチル3.39g(20.9mmol)及びメタノール3.2mlを加え、130℃で16時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に、反応液を減圧下で濃縮した。濃縮物をクロロホルム30mlで洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤;ワコーゲルC-200、展開溶媒;酢酸エチル→メタノール)で精製し、淡黄色固体として2-メチル-3H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オン0.40gを得た(単離収率:49%)。

2-メチル-3H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

##### 【0045】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)); 2.33(3H, s)、7.36(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.04(1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{Hz}$ )、8.33(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )、12.33(1H, brs)

CI-MS(m/e); 162(M+1)

#### 【実施例 4】

##### 【0046】

(1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mlのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム1.99g(25.8mmol)、5-アミノ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル1.00g(7.09mmol)、オルトギ酸メチル2.74g(25.8mmol)



及びメタノール5.0mlを加え、130℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に減圧下で濃縮し、黒色固体として1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン0.85gを得た(単離収率:88%)。

1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

【0 0 4 7】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)) ; 3.35(1H, brs)、8.01(1H, s)、8.13(1H, s)、12.83(1H, brs)  
CI-MS(m/e) ; 137(M+1)

【産業上の利用可能性】

【0 0 4 8】

本発明は、アリールアミノカルボン酸誘導体からピリミジン-4-オン誘導体を製造する方法に関する。ピリミジン-4-オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 本発明の課題は、温和な条件下、簡便な方法によって、アリールアミノカルボン酸誘導体からピリミジン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なピリミジン-4-オン誘導体の製法を提供することである。

【解決手段】 本発明の課題は、

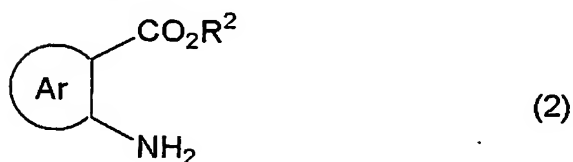
一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R^0$  及び  $R^1$  は、水素原子又は炭化水素基を示す。)   
 示されるカルボン酸アンモニウムが存在下、一般式 (2)

【化 2】



(式中、Ar は、置換基を有していても良い芳香族炭化水素環又は複素環を示し、 $R^2$  は、水素原子又は炭化水素基を示す。)

示されるアリールアミノカルボン酸誘導体と、一般式 (3)

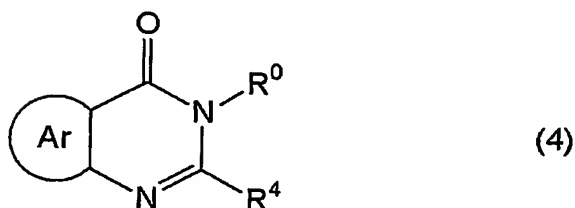
【化 3】



(式中、 $R^3$  は、炭化水素基を示し、 $R^4$  は、置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。)

示される有機酸化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (4)

【化 4】



(式中、Ar、 $R^0$  及び  $R^4$  は、前記と同義である。なお、 $R^0$  と  $R^4$  が同時に水素原子であることはない。)

示されるピリミジン-4-オン誘導体の製法によって解決される。

【選択図】 なし

認定 - 付加情報

特許出願の番号	特願 2003-342772
受付番号	50301625652
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月 2日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年10月 1日

特願 2 0 0 3 - 3 4 2 7 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 2 0 6 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 月 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6

氏 名

宇部興産株式会社